· 综述与专论 ·

新型冠状病毒诱发的炎症后肺纤维化治疗新进展

黄丽惠[1]，舒娟[2]，陶会会[1]，包海荣[2*]

1.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一临床医学院
2.730000 甘肃省兰州市，兰州大学第一医院老年呼吸科
*通信作者：包海荣，主任医师；E-mail：baohr9301@163.com

【摘要】　新型冠状病毒（SARS-CoV-2）感染属于近百年全球重大突发公共卫生事件，对全球卫生系统造成重大威胁。SARS-CoV-2 感染康复后部分患者可长时间存在多种呼吸道症状，这被称为 SARS-CoV-2 感染急性期后遗症，SARS-CoV-2 感染后肺纤维化（PCPF）作为其中之一可不同程度地影响患者的呼吸功能和生活质量。有关 PCPF 的治疗是目前研究的热点，本文就 PCPF 的治疗方法做一综述，旨在改善 PCPF 患者的预后。

【关键词】　新型冠状病毒；肺纤维化；新型冠状病毒感染后肺纤维化；治疗；综述
【中图分类号】　R 563.13　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0895

Progress in Treatment of Post Inflammatory Pulmonary Fibrosis Induced by SARS-CoV-2 Infection

HUANG Lihui[1]，*SHU Juan*[2]，*TAO Huihui*[1]，*BAO Hairong*[2*]
1.First Clinical Medical College of Lanzhou University，Lanzhou 730000，China
2.Department of Geriatric Respiratory，the First Hospital of Lanzhou University，Lanzhou 730000，China
**Corresponding author：BAO Hairong，Chief physician；E-mail：baohr9301@163.com*

【Abstract】　Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）infection is a major public health emergency in the world in the past century，which poses a major threat to the global health system. After rehabilitation from SARS-CoV-2 infection，some patients may experience multiple respiratory symptoms for a long time，which is called the acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis（PCPF）as one of them，can affect the respiratory function and quality of life of patients to varying degrees. Regarding the treatment of PCPF is a hot topic in current research，and this article provides a review of treatment methods for PCPF，aiming to improve the prognosis of PCPF patients.

【Key words】　SARS-CoV-2；Pulmonary fibrosis；Post-COVID-19 pulmonary fibrosis；Treatment；Review

新型冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2，SARS-CoV-2）感染，简称新冠病毒感染，其在 2019 年 12 月被首次报道，近几年世界各国出现了不同程度的流行，给全球卫生系统带来严重的疾病负担。肺纤维化是一种慢性、进行性纤维化性肺部疾病，最终可导致患者的肺功能严重受损乃至死亡，也是既往大范围病毒流行和严重急性呼吸综合征幸存者肺功能障碍及生活质量下降的主要原因。现有数据显示在新冠病毒感染急性期或康复期可出现肺纤维化表现，且肺纤维化和肺功能下降可提示病情严重。对于重症患者即使是轻度纤维化也可能造成严重的负担甚至导致患者死亡，故应加强对新冠病毒感染后肺纤维化（post-COVID-19 pulmonary fibrosis，PCPF）的关注[1-2]。本文就 PCPF 的治疗方法进展做一综述，以期改善 PCPF 患者的预后。

1　本文文献检索策略

计算机检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、PubMed、Web of Science 等数据库，中文检索词包括新型冠状病毒、肺纤维化、新型冠状病毒感染后肺纤维化、治疗等检索词及其组合，英文检索词包括：

基金项目：国家重点研发计划精准医学研究专项－呼吸系统疾病专病队列研究（2016YFC0901100）；甘肃省重点研发计划（20YF2FA013）
引用本文：黄丽惠，舒娟，陶会会，等. 新型冠状病毒诱发的炎症后肺纤维化治疗新进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0895.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
HUANG L H，SHU J，TAO H H，et al. Progress in treatment of post inflammatory pulmonary fibrosis induced by SARS-CoV-2 Infection［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

SARS-CoV-2、COVID-19、Pulmonary fibrosis、Post-COVID-19 pulmonary fibrosis、PCPF、Treatment 等检索词及其组合。检索时间建库至2023年。文献纳入标准为：（1）研究对象为 PCPF 患者；（2）与本研究主题相关的随机对照试验、临床试验研究。排除标准为：信息数据少、重复发表、质量差的文献。

2 新冠病毒感染概述

近年 COVID-19 在全世界范围内广泛流行，造成了严重的不良社会影响和巨大的经济损失。WHO 发布的数据显示，截至 2023-11-22，全球累计新冠病毒感染例数达 7.72 亿，累计死亡病例数 698.13 万。我国累计感染例数达 9 931.99 万，累计死亡病例数 12.18 万。目前奥密克戎（Omicron）变异株代替德尔塔（Delta）变异株成为全球优势流行株，Omicron 较 Delta 传播力强、致病力弱[3]。多数患者可在新冠病毒感染后完全康复，但部分患者可能由于 SARS-CoV-2 对肺泡及气道的直接损伤、病毒诱发的急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）及长时间的机械通气等原因导致在感染康复后的很长时间内仍存在不适现象，这一现象被称为新冠病毒感染急性期后遗症，也被称为“长新冠”。有关 SARS-CoV-2 感染亚急性和长期后遗症的报道越来越多，后遗症可能会影响 10%~30% 的 SARS-CoV-2 感染康复患者，而肺纤维化是感染 SARS-CoV-2 后肺损伤的最严重表现，可对患者的呼吸系统造成长期且严重的不良影响[1, 4]。

3 PCPF 流行病学及发病特点

目前有关 PCPF 的报道并不少见。SHANG 等[5]观察了 307 例 SARS-CoV-2 感染患者前三周的胸部 CT，结果示磨玻璃影（ground-glass opacity，GGO）最为常见，其次是实变和纤维化，病变主要位于肺下叶和近胸膜处，纤维化评分在第二、三周较第一周增加，且男性明显高于女性。LI 等[6]纳入 227 名 SARS-CoV-2 感染住院患者，观察到 26.4% 的患者在入院后前 15 d 内出现肺纤维化，与非纤维化组相比纤维化组患者年龄大、临床症状重、伴有基础疾病的比例高、症状持续时间长。肺纤维化与 C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）和血沉呈正相关、与血红蛋白和白蛋白呈负相关，单因素 logistic 回归分析显示年龄、发热、呼吸困难、咯血、高血压、糖尿病、心血管疾病、应用经鼻高流量氧疗、病情严重是 PCPF 的危险因素，多因素 Logistic 回归分析显示高龄是 PCPF 的独立危险因素。YU 等[7]通过观察 32 名 SARS-CoV-2 感染患者住院期间的临床特征及出院后第 9 d CT 随访结果，发现 43.8% 的患者胸部 CT 有纤维化表现，且纤维化组较非纤维化组比较年龄大，住院期间 CRP、白细胞介素（interleukin，IL）-6 水平高，住院时间、使用激素时间、抗病毒时间长，入住重症监护病房（intensive care unit，ICU）的比例高。且入院首次 CT 示不规则界面、实质条带在纤维化组中更常见，在病情最重时 CT 示间质增厚、支气管充气征、不规则界面、粗网格状、实质条带和胸腔积液等表现在纤维化组中也更常见。一项研究对 457 名 SARS-CoV-2 感染患者行胸部 CT 随访，平均观察时间距初始发病 80.57 d，其中 287 名患者进行了 5 个月的随访，以明确发生纤维化的比例、导致持续性肺纤维化的危险因素并建立持续性肺纤维化的预测模型。结果示在发病后 0~1 月、1~2 月、2~3 月、3~4 月及 >5 月时分别有 86.87%、74.40%、79.56%、68.12% 和 62.03% 的患者存在肺纤维化；且高龄、身体质量指数高、病情严重 / 危重、发热、病毒 RNA 转阴时间长、有基础疾病和延迟入院的患者更有可能发生持续性肺纤维化。然而，约 1/3 患者的纤维化病变可在发病 4 个月后逆转。HAN 等[8]对比了 62 名 SARS-CoV-2 感染患者 6 个月和 12 个月的 CT 扫描，发现纤维化和牵引性支气管扩张没有改善，但其余肺部异常表现如 GGO、网状结构均有所减轻或消失。综上，不同研究示 PCPF 的发生率不同，但具有高龄、炎症指标高、肺功能差、CT 异常表现多、住院时间长、需要入住 ICU、有 ARDS 发生及使用机械通气治疗等特征的患者更容易发生 PCPF。

目前对 PCPF 的观察时间较短，对其发展结局仍不清楚，这需要更长时间的随访观察以明确其转归如纤维化持续存在、逐渐改善或发展为进行性肺纤维化。临床医生应尽早识别可能发生进行性纤维化的患者，在合适的时机给予抗纤维化治疗以改善预后[9-10]。

4 PCPF 的治疗

感染 SARS-CoV-2 后可出现严重的细胞因子风暴、炎症反应、氧化应激、血管床通透性增加等反应，上述反应会导致 ARDS 的发生[11-12]。ARDS 不能被及时纠正时，可导致肺泡上皮损伤与过度修复、肌成纤维细胞活化、细胞外基质（extracellular matrix，ECM）沉积，以及转化生长因子 -β（transforming growth factor-β，TGF-β）、血管内皮细胞生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）、成纤维细胞生长因子受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）、血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）受体、结缔组织生长因子受体、白介素（IL）-1、IL-6、IL-11、IL-17、IL-25 等一系列相关信号通路的活化，参与肺纤维化的发生发展[2, 9-10]。对 PCPF 病理生理机制的了解可为治疗提供依据。

4.1 皮质类固醇激素

皮质类固醇激素主要通过抑制促炎转录因子的活性如核因子κb和激活蛋白-1，使炎性细胞因子如IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）等减少、使可增强炎症反应的蛋白质和酶合成减少，最终以达到抗炎活性，被广泛用于多种炎症性疾病的治疗；其也被作为重型肺炎的辅助治疗，以避免严重的肺部损伤和ARDS的发生[13-14]。研究表明泼尼松可延缓特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）大鼠模型的纤维化进展，其机制可能与小窝蛋白1水平升高和TNF-a、TGF-β1和PDGF水平的降低有关[15]。此外，激素在先前其他病毒性肺炎中的治疗作用也为PCPF的治疗提供了重要参考价值[13]。

最新版新型冠状病毒感染诊疗方案对于氧合指数进行性恶化、影像学迅速进展、炎症反应过度激活的重型或者危重型患者，建议短期内（<10 d）激素治疗（地塞米松5 mg/d或甲泼尼龙40 mg/d），避免长时间大剂量应用[3]。尽管大多数患者接受同等或者更高剂量的激素，但仍然会出现SARS-CoV-2感染后肺间质性病变。UDWADIA等[10]指出患者出院时胸部CT存在显著GGO和存在明显缺氧时，院外应继续小剂量激素（泼尼松<20~30 mg/d）治疗以减少SARS-CoV-2感染后遗症的发生，并根据随访结果逐渐减量。DHOORIA等[16]探索了不同剂量泼尼松对缓解SARS-CoV-2后弥漫性肺实质异常是否存在差异，将130名出院患者随机分为高剂量组（40 mg/d、1周，30 mg/d、1周，20 mg/d、2周，10 mg/d、2周）和低剂量组（10 mg/d、6周），结果显示两组患者临床症状、影像学、经皮指脉氧饱和度(pulse oxygen saturation，SpO_2）和6分钟步行试验（6-minute walk test，6MWT）距离均有显著改善，但两组间无统计学差异。约有74%的患者出现至少1种不良反应，即使低剂量组也分别有29%和22%的患者出现高血糖和高血压的不良反应。总之，目前对于PCPF患者，在皮质类固醇的类型、剂量、给药途径、开始治疗时机、持续时间等方面尚无定论，还需要多中心、大样本及长时间的随访研究来确定[13]。以最终实现依据患者临床特征、影像学表现和生物标记物等信息，确定个体化的激素治疗方案。

4.2 抗纤维化药物

现有的抗纤维化药物主要有吡非尼酮和尼达尼布两种。吡非尼酮被批准用于轻中度IPF患者。该药物通过抑制TNF-α、γ-干扰素、IL-1β和IL-6的分泌达到抗炎作用；通过下调促纤维化基因表达、抑制TGF-β诱导纤维蛋白合成、抑制胶原纤维形成等作用达到抗纤维化作用；还具有抗氧化应激、抗脂质过氧化、抗细胞凋亡、抑制SARS-CoV-2进入人体的血管紧张素转换酶受体等作用[17]。尼达尼布是一种可作用于多靶点的酪氨酸激酶抑制剂，如FGFR、PDGF受体和VEGFR。抑制促炎因子和促纤维化介质的释放、纤维细胞和成纤维细胞的迁移和分化及ECM的沉积，以达到抗纤维化作用[18]。最近基于INBUILD的研究显示该药还可用于除IPF之外的进行性肺纤维化患者，并在最新版成年人IPF和进行性肺纤维化临床实践指南中得到推荐[19]。

鉴于对吡非尼酮和尼达尼布的作用机制、SARS-CoV-2感染的病理生理机制、在SARS-CoV-2感染患者尸检和肺移植中明确有成纤维细胞和蜂窝状纤维化的存在及PCPF和IPF有相似的人口学信息如男性、老年等方面的了解，使得对重型、危重型SARS-CoV-2感染患者使用抗纤维化药物具有一定的合理性[9-10，17]。

ZHANG等[20]共纳入血氧饱和度（SaO_2）≤94%，氧合指数≤300 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）的146例SARS-CoV-2感染成年人患者，按1∶1随机分配到吡非尼酮加标准治疗（standard of care，SoC）组或SoC组。研究的主要终点是第4周King间质性肺疾病简短量表（King's brief interstitial lung disease，K-BILD）问卷总分相对于基线变化，次要终点是胸部CT的变化、临床表现改善的患者比例及细胞因子、生化指标等实验室结果。虽然没有观察到SoC组与吡非尼酮联合SoC组之间K-BILD评分和CT图像的显著差异，但吡非尼酮组IL-2R、TNF-α及D-二聚体水平显著降低，提示吡非尼酮可减轻细胞因子风暴、减少急性肺栓塞的风险，进而减少重症病例的发生。吡非尼酮组患者从随机分组到出院和在ICU治疗时间均减少了2 d，且该组患者对吡非尼酮具有良好的耐受性，没有发生致命性的不良反应。提示吡非尼酮被用于重型、危重型SARS-CoV-2感染患者是可行的。

对比吡非尼酮（2 403 mg、3/d、胃管注入或801 mg、3/d、口服，4周）联合SoC与SoC方案对SARS-CoV-2感染所致严重ARDS的疗效和安全性的随机开放对照临床试验NCT04653831纳入氧合指数<150 mmHg，入住ICU并需要机械通气的成年患者。以进入ICU第1d至第28 d不需呼吸机辅助治疗时间和1年内不良事件的发生率为主要观察指标，1年内死亡率、ICU住院时间、肺功能和6月时圣乔治呼吸问卷（saint george respiratory questionnaire，SGRQ）、6MWT等作为次要观察指标[21]。评估吡非尼酮与安慰剂相比对PCPF的影响的Ⅱ期双盲临床试验NCT04607928纳入近期感染SARS-CoV-2并出院后90 d内胸部CT示肺纤维化且范围＞5%的患者共148例，患者按2∶1随机分配到吡非尼酮组或安慰剂组，疗程为24周，研究的主要终点是与基线相比用力肺活量（forced vital capacity，FVC）占预计值百分比（FVC%pred）变化、胸部CT示纤维化的占比变化，次要终点为FVC、运动耐量、

6MWT、住院次数、肺移植人数、死亡人数等指标[22]。探究吡非尼酮对 PCPF 防治作用的 III 期多中心随机开放临床研究 NCT04282902 将 147 名 SARS-CoV-2 感染患者行 1：1 随机分组，接受标准治疗或吡非尼酮（400 mg、3/d），疗程为≥ 4 周。该研究主要观察指标包括第 4 周胸部 CT 表现、SpO_2、血气、K-BILD 评分等，次要观察指标包括 4 周内疾病进展或死亡的时间和第 4 周淋巴细胞计数、呼吸困难评分、咳嗽评分及炎症指标等[23]。替吡非尼酮（deupirfenidone）也被称作 LYT-100，是吡非尼酮的口服类似物，具有与吡非尼酮不同的药代动力学特点，但保留吡非尼酮的生化效力和特异性，具有抗炎和抗纤维化作用。I 期临床研究表明人体对高剂量的 LYT-100（最大剂量 100 mg）有良好的耐受性，不良反应轻且持续时间短[24]。Ⅱ期多中心随机双盲安慰剂对照临床试验 NCT04652518 旨在评估 LYT-100 对 SARS-CoV-2 感染后出现呼吸道并发症患者的安全性和疗效，用药疗程为 91 d，主要观察指标为基线至 91 d 6MWT 的变化，次要观察指标包括呼吸困难评分、SGRQ 评分及生活质量问卷等[25]。上述四项研究目前正在进行，暂未报道研究结果。

一项有关尼达尼布对于重症 SARS-CoV-2 感染患者的干预性研究分别纳入 30 例接受或未接受尼达尼布治疗的 SARS-CoV-2 感染患者，结果显示虽然两组间 28 d 死亡率没有统计学差异，但尼达尼布组患者的机械通气时间短、机械通气撤除时影像学高密度影占比低、氧合指数高。该研究表明尼达尼布可减轻 SARS-CoV-2 感染诱导的肺损伤、改善重症患者的预后，最终起到防治 PCPF 的作用[26]。LOMANTA 等[27]研究显示 PCPF 患者经 6 个月尼达尼布治疗后，肺纤维化表现和肺功能显著改善，6MWT 距离明显增加、一氧化碳弥散量（diffusing capacity carbon monoxide，DLCO）下降有所减轻。

探究尼达尼布对 PCPF 防治作用的几项研究如 NCT04338802、NCT04619680、NCT04541680 正在进行。NCT04338802 为Ⅱ期单中心随机安慰剂对照临床试验，比较尼达尼布（150 mg、2 次 /d）治疗中重度 PCPF 的有效性和安全性，疗程为 8 周，主要观察指标为与基线相比治疗后 FVC 的变化，次要观察指标为 DLCO、6MWT、胸部 CT 评分的变化[28]。NCT04619680 为Ⅳ期多中心随机安慰剂对照临床试验，纳入研究对象为 SARS-CoV-2 感染 30 d 后肺部影像学提示存在持续间质性肺病表现且 FVC%pred ≤ 90% 或 DLCO%pred ≤ 70% 的患者，以明确尼达尼布（150 mg、2 次 /d 或 100 mg、2 次 /d）对减缓肺部损伤的疗效和安全性、耐受性。将 6 个月后 FVC 的变化作为主要观察指标，将死亡率、胸部 CT 示纤维化百分比、DLCO、不良事件发生率及 SGRQ、K-BILD、咳嗽问卷等作为次要观察指标[29]。NCT04541680 为Ⅲ期随机安慰剂对照临床试验，比较尼达尼布（150 mg、2 次 /d 或 100 mg、2 次 /d）是否可减缓 PCPF 的进展，用药疗程为 12 个月，将 FVC 的变化作为主要观察指标，将 DLCO、6MWT 、胸部 CT 纤维化评分、SGRQ 评分等多项指标作为次要观察指标[30]。上述三项研究目前正在进行，待研究结果公布。

Ⅳ期临床试验 NCT04856111 旨在对比吡非尼酮和尼达尼布两种药物对 PCPF 的作用。吡非尼酮组以 600 mg/d 开始，剂量每 3~7 d 递增 600 mg/d 直到 2 400 mg/d，尼达尼布组剂量为 150 mg 2 次 /d，如不能耐受，剂量减为 100 mg 2 次 /d，疗程为 24 周。将 FVC、呼吸困难分级、6MWT、应用激素剂量等指标作为观察指标的研究结果尚未公布[31]。

从既往冠状病毒大流行相关的报道中可观察到肺部炎症、肺纤维化程度与 SARS 的持续时间呈正相关，肺纤维化在疾病的晚期比早、中期更常见，故建议在 ARDS 发生的第一周内尽早开始抗纤维化治疗[32]。也有研究者指出抗纤维化药物至少需要 1~3 个月才能显现效果，故对迅速进展到晚期且需呼吸机辅助治疗的患者效果并不理想[10]。重症入住 ICU 病房的 SARS-CoV-2 感染患者可能伴多器官功能障碍、血栓形成和血栓栓塞，故需要抗凝治疗降低血栓栓塞风险以改善重症患者的预后，但抗纤维化药物与抗凝剂联用时可能会增加出血的风险，此时需暂停抗纤维化治疗，以减少不良事件的发生。此外，抗纤维化药物有一定的肝肾毒性，导致其在有肝肾功能异常的患者中应用受限[33]。总之，对重症患者行纤维化治疗前应对其临床益处和风险充分评估。

目前对 PCPF 的随访时间较短，有关抗纤维化药物的适应症、剂量、疗程、不良反应等方面仍不明确，这需要更长时间的观察、更多的研究来得出结论。UDWADIA 等[10]指出理论上抗纤维化药物和激素的联合应用可通过抑制炎症和纤维化以达到预防或延缓 PCPF 的发生，但目前没有相关的研究报道。

4.3 IL-6 抑制剂

重症 SARS-CoV-2 感染患者体内炎症标志物，尤其是 IL-6 水平显著升高。IL-6 是由 Ⅱ型肺泡上皮细胞分泌的一种重要的促炎因子，其可以预测患者对机械通气的需求[34]。最新版新型冠状病毒感染诊疗方案指出对于重型、危重型且实验室检测 IL-6 明显升高者可试用 IL-6 抑制剂托珠单抗[3]。GORDON 等[35]发现对入住 ICU 且接受器官支持治疗的重症 SARS-CoV-2 感染患者行托珠单抗或沙利鲁单抗治疗与对照组相比，前两组接受器官支持治疗的时间少、死亡率低、住院时间短、生存率高。IL-6 在促肺纤维化过程中也发挥重要作用，在肺泡上皮细胞中表达增加，可促进成纤维细胞的有丝分裂、减少其凋亡。基于此 IL-6 抑制剂对防治 PCPF

有一定的理论依据，但目前还没有相关的研究报道[9]。

4.4 特蕾米德

二羧酸双酰胺衍生物特蕾米德（Treamid）是一种有效的络合剂，既往研究发现 Treamid 具有再生特性，可恢复组织和器官的功能。SKURIKHIN 等[36]发现 Treamid 具有抗炎和抗纤维化的作用，并能诱导发生肺纤维化的小鼠肺组织再生，提示 Treamid 可能作为一种有前途的抗纤维化药物，并且可恢复肺纤维化患者的肺部结构和功能。II 期随机双盲安慰剂对照临床研究旨在评估 Treamid（50 mg/d）是否能有效改善 SARS-CoV-2 感染的后遗症，纳入标准为存在肺功能下降、中重度呼吸困难的 PCPF 患者。经过 4 周随访后发现 Treamid 组患者的临床特征显著改善，FVC 和 / 或 DLCO 增加、呼吸困难程度减轻，且 Treamid 耐受性良好，提示可安全用于 PCPF 患者[37]。

4.5 其他药物

有关治疗 PCPF 的其他药物正在进行不同阶段的临床试验，如表 1 所示。

4.6 间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）疗法

MSCs 是干细胞家族成员之一，来源于骨髓、脐带、胎盘、脂肪等多种组织，具有多向分化能力，在体外可分化为骨细胞、脂肪细胞、上皮细胞等多种细胞。MSCs 具有广泛的临床应用前景，可用于神经系统、心血管系统、内分泌系统、自身免疫系统、血液系统等多个系统疾病的治疗。MSCs 也被认为是治疗肺纤维化的新方法。这基于 MSCs 具有抗氧化应激、抗炎、抑制上皮 - 间充质转化、减少促纤维化介质的产生、促进上皮修复、免疫调节等作用。博来霉素诱导的肺纤维化动物模型研究显示 MSCs 可减少肺部炎症反应和抑制

表 1 治疗 PCPF 的其他药物临床研究进展

Table 1 Clinical research progress on other drugs for the treatment of PCPF

药物	作用机制	临床试验编号	研究阶段	试验类型	研究设计	主要观察指标	次要观察指标
雷帕霉素	抑制雷帕霉素激酶以抑制病毒复制	NCT04948203	Ⅱ / Ⅲ	多中心随机不同剂量对照临床试验	三组每日分别服用雷帕霉素 0.5 mg、1 mg、2 mg，疗程为 14 d	12 周时胸部 CT 扫描示发生肺纤维化的比例	胸部 CT 示肺纤维化 >10%、纤维化成像标志物、纤维化定量评分、肺功能等
		NCT04461340	Ⅱ	单中心随机对照临床试验	试验组：雷帕霉素（第 1 天 6 mg，第 2~9 天 2 mg）联合 SoC 对照组：SoC	14~28 d 内临床症状恢复时间、14 d 内病毒清除时间	肺部影像学表现、药物不良事件、死亡率、入住 ICU 比例、住院时长
		NCT04341675	Ⅱ	随机双盲安慰剂对照临床试验	试验组：雷帕霉素（第 1 天 6 mg，以后 2 mg/d），疗程为 14 d / 直到出院 对照组：安慰剂	第 28 天存活且不需呼吸支持的患者比例	治疗方案升级比例、出院患者比例、不良事件发生率、住院时长及实验室结果等
胶原蛋白 - 聚乙烯吡咯烷酮	下调 IL-1、TNF-α、TGF-β1、ICAM-1、VCAM-1、胶原纤维的表达以减轻气道炎症和肺纤维化	NCT04517162	I/ Ⅱ	随机双盲安慰剂对照临床试验	试验组：胶原蛋白 - 聚乙烯吡咯烷酮 1.5 ml、1 次 /12 h、前 3 d，1.5 ml、1 次 /24 h、后 4 d 对照组：安慰剂	第 14 天时血氧饱和度、临床表现及淋巴细胞水平	IP-10、TNF-α、IL-1β、IL-7、循环效应 T 细胞百分比及影像学表现
染料木黄酮	抑制核因子 κb 的表达和激活、减少炎性细胞因子	NCT04482595	Ⅱ	随机双盲安慰剂对照临床试验	试验组：染料木黄酮 1 500 mg/d 疗程为 12 周 对照组：安慰剂	12 周时 DLCO、6MWT	FVC、SGRQ、影像学纤维化征象、再次住院发生率、FEV1、FEV_1/FVC、SpO_2、实验室结果等
秋水仙碱	干扰白细胞的活化和募集，减轻炎性肺损伤和呼吸衰竭	NCT04818489	Ⅳ	随机对照临床试验	试验组：秋水仙碱（0.5 mg、2 次 /d）联合 SoC，疗程为 3 周 对照组：SoC	2 周时临床表现、2 周及 45 d 肺纤维化患者比例	CRP、铁蛋白、ESR、LDH、FVC、FEV1、不良事件
坎利酮钾	抗氧化、抗炎、抗纤维化作用	NCT04912011	Ⅳ	随机安慰剂对照临床试验	试验组：坎利酮钾 200 mg、2 次 /d，疗程为 7 d 对照组：安慰剂	30 d 内接受机械通气时间和被动氧疗时间	入住 ICU 时间和胸部 CT、肺部超声、IL 水平、6MWT 等
PamrevLumab	针对 CTGF 的完全重组人单克隆抗体，起抗炎、抗纤维化作用	NCT04419558	Ⅲ	随机双盲安慰剂对照临床试验	试验组：PamrevLumab 30 mg/kg/3 周，疗程为 48 周 对照组：安慰剂	48 周时 FVC	疾病进展的时间、肺纤维化体积、纤维化进展恶化时间等
		NCT05262309	Ⅱ / Ⅲ	随机开放平行对照临床试验	试验组：PamrevLumab 30 mg/kg（第 1 天、第 7 天和第 14 天），14 d 后 3 周 / 次，疗程最长为 11 周 对照组：SoC	15 d 时不需呼吸机支持的患者比例	氧合指数、呼吸机辅助治疗时间、胸部 CT 对肺部病变行定量和定性评估等换行
透明质酸酶偶氮肟钠	催化透明质酸降低其浓度，达到抗炎、抗氧化、免疫调节等作用	NCT04645368		前瞻性开放性多中心观察性队列研究	试验组：透明质酸酶偶氮肟钠 3 000 U/ 次，15 次 /5 d 对照组：动态观察	第 75 d 肺纤维化、肺间质病变的程度	6 月后肺纤维化和肺间质病变程度、FVC、呼吸困难评分、SpO_2 等

注：CT= 电子计算机断层扫描，SoC= 标准治疗，ICU= 重症监护病房，IL-1= 白介素 1，TNF-α = 肿瘤坏死因子 -α，TGF-β1= 转化生长因子 -β1，ICAM-1= 细胞间黏附分子 -1，VCAM-1= 血管细胞黏附分子 -1，IP-10=γ 干扰素诱导蛋白 -10，IL-1β= 白介素 1β，IL-7= 白介素 7，DLCO= 一氧化碳弥散量，6MWT=6 分钟步行试验，FVC= 用力肺活量，SGRQ= 圣乔治呼吸问卷，FEV1= 第一秒用力呼气容积，FEV_1/FVC= 第 1 秒用力呼气容积 / 用力肺活量，SpO_2= 经皮指脉氧饱和度，CRP=C 反应蛋白，ESR= 红细胞沉降率，LDH= 乳酸脱氢酶，CTGF= 结缔组织生长因子。

胶原蛋白沉积、ECM 产生，可显著改善纤维化小鼠的生存率[38]。GLASSBERG 等[39]发现 IPF 患者静脉输注同种异体 MSCs 60 周后 FVC%pred 平均下降 3.0%，DLCO%pred 平均下降 5.4%，且未发生与治疗相关的死亡，提示 MSCs 具有良好的安全性，该研究结果支持 MSCs 治疗轻中度 IPF 患者。AVERYANOV 等[40]旨在评估大剂量骨髓 MSCs（1.6×10^9 个）对中重度且快速进展的 IPF 患者的安全性、耐受性和有效性。结果示与安慰剂相比，试验组 6MWT、DLCO、FVC 均有显著改善，且未发生严重的不良事件，该研究表明对于 IPF 且肺功能快速下降的患者，使用高剂量同种异体 MSCs 是一种安全可靠的方法。基于此有研究假设 MSCs 可用于治疗 PCPF。SHI[41]等对重症 SARS-CoV-2 感染患者行脐带 MSCs 治疗，并经过 1 年的随访发现与安慰剂组相比 MSCs 组患者肺部病变体积显著改善、胸部 CT 恢复正常的患者比例高、SARS-CoV-2 感染相关症状发生率低。NCT04390152 研究将 SARS-CoV-2 感染后发生 ARDS 的患者随机分配到 SoC 联用 MSCs 组或 SoC 组，将 28 d 内两组死亡率作为主要观察结局，组间不良事件发生率、机械通气时间、住院时长、器官衰竭评分、肺损伤程度评分、炎症指标等作为次要结局，其他结局还包括比较组间 6MWT、胸部 CT 存在肺纤维化的患者比例、FVC 等[42]。其他有关 MSCs 治疗 SARS-CoV-2 感染的研究如 NCT04371601、NCT0437139 也正在进行。MSCs 大规模应用于肺纤维化防治之前还需克服许多困难如 MSCs 的免疫相容性、稳定性、异质性、分化和迁移能力、组织来源、给药途径、给药剂量、给药频率、安全性等[38]。

4.7 肺康复

肺康复是治疗呼吸系统疾病的重要方法之一，研究指出肺康复可改善呼吸系统疾病患者的呼吸道症状、心理状况和提高运动能力、生活质量[43]。REINA-GUTIÉRREZ 等[44]研究了肺康复对包括 SARS-CoV-2 感染所致间质性肺疾病（interstitial lung diseases，ILD）在内的多种 ILD 的有效性。该系统分析共纳入 637 例 ILD 患者，结果示与基线值相比，肺康复干预使患者 FVC%pred 增加 5.5%，6MWT 距离增加 44.55 m，生活质量评分改善 3.9 分。该研究支持肺康复作为改善 ILD 患者运动能力和生活质量的有效治疗策略。GOODWIN 等[45]也指出尽早行康复运动可能会改善入住 ICU 的 SARS-CoV-2 感染患者的预后。但目前缺乏 SARS-CoV-2 感染患者出院后肺康复干预疗效的证据，未来需要更多的研究追踪肺康复对 SARS-CoV-2 感染整个疾病过程的临床价值，以便制定最佳的肺康复干预措施。

4.8 肺移植

肺移植作为挽救终末期肺病患者生命最为有效的方法，BHARAT 等[46]报告了一项肺移植治疗重症 SARS-CoV-2 感染患者的多中心研究。共观察了 12 例肺移植患者，其中 11 例术前行胸部 CT 检查以评估肺移植指征，CT 表现有间质纤维化、牵引性和囊性支气管扩张、广泛实质性病变伴坏死、液气胸等。术后第 30 d 100% 的患者存活，这与非 SARS-CoV-2 感染相关的终末期肺病接受肺移植患者的生存率一致。总之，当 SARS-CoV-2 感染发展为晚期重症伴有不可逆的放射学表现、危及生命的并发症、需长期机械通气或体外膜肺氧合时，肺移植可作为一种最佳的选择。可能有部分因 SARS-CoV-2 感染而发展为慢性肺纤维化的患者也需要考虑进行肺移植。但肺移植也存在一定的缺陷如肺脏供体数量少、移植后排斥反应和多种并发症的发生等，这也是临床医生需要面对的问题。

5 总结与展望

综上所述，目前研究表明皮质类固醇激素、吡非尼酮、尼达尼布、IL-6 抑制剂、特雷米德等抗炎和抗纤维化药物对 PCPF 起到一定的防治作用，但是这些药物具体的使用时机、剂量、疗程等还需要开展多中心、大样本及长时间的临床研究来进一步确定。其他有关治疗 PCPF 的大量研究正在进行，如间充质干细胞、雷帕霉素、胶原蛋白 - 聚乙烯吡咯烷酮等，相信不久的将来会有研究结果的相继报道，为 PCPF 最佳治疗方法的确定提供更多的临床证据。

肺康复可改善 PCPF 患者的运动能力和生活质量，但未来需要开展更多的研究以探索肺康复对 PCPF 的价值及最佳肺康复干预措施。当 PCPF 不可逆或出现危及生命的并发症，需长期机械通气或体外膜肺氧合时，肺移植可作为最佳的治疗选择。但是肺脏供体数量少、移植后排斥反应以及并发症的发生等，也是临床医生需要面临的问题。

作者贡献：黄丽惠负责文章的构思与设计、负责撰写论文；舒娟、陶会会负责制定检索策略、收集与整理文献；包海荣对论文整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] MYLVAGANAM R J，BAILEY J I，SZNAJDER J I，et al. Recovering from a pandemic：pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 infection［J］. Eur Respir Rev，2021，30（162）：210194. DOI：10.1183/16000617.0194-2021.

[2] 詹曦，刘冰，童朝晖 . 新型冠状病毒肺炎炎症后肺纤维化的现状与思考［J］. 中华结核和呼吸杂志，2020，43（9）：728-732. DOI：10.3760/cma.j.cn112147-20200317-00359.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 . 新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）［J］. 中国合理用药探索，2023，20（1）：1-11. DOI：10.3969/j.issn.2096-3327.2023.01.001.

[4] BAZDYREV E, RUSINA P, PANOVA M, et al. Lung fibrosis after COVID-19: treatment prospects [J]. Pharmaceuticals, 2021, 14 (8): 807. DOI: 10.3390/ph14080807.
[5] SHANG Y L, XU C J, JIANG F L, et al. Clinical characteristics and changes of chest CT features in 307 patients with common COVID-19 pneumonia infected SARS-CoV-2: a multicenter study in Jiangsu, China [J]. Int J Infect Dis, 2020, 96: 157-162. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.006.
[6] LI F L, DENG J Y, SONG Y Q, et al. Pulmonary fibrosis in patients with COVID-19: a retrospective study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1013526. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1013526.
[7] YU M H, LIU Y, XU D, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia [J]. Korean J Radiol, 2020, 21 (6): 746-755. DOI: 10.3348/kjr.2020.0215.
[8] HAN X Y, FAN Y Q, ALWALID O, et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19 [J]. Radiology, 2021, 301 (3): E438-E440. DOI: 10.1148/radiol.2021210972.
[9] JOHN A E, JOSEPH C, JENKINS G, et al. COVID-19 and pulmonary fibrosis: a potential role for lung epithelial cells and fibroblasts [J]. Immunol Rev, 2021, 302 (1): 228-240. DOI: 10.1111/imr.12977.
[10] UDWADIA Z F, KOUL P A, RICHELDI L. Post-COVID lung fibrosis: the tsunami that will follow the earthquake [J]. Lung India, 2021, 38 (Supplement): S41-S47. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
[11] ZHANG C, WU Z, LI J W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
[12] WU D D, YANG X O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2020, 53 (3): 368-370. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
[13] AMATI F, TONUTTI A, HUSTON J, et al. Glucocorticoid therapy in COVID-19 [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2023, 44 (1): 100-117. DOI: 10.1055/s-0042-1759778.
[14] LECHOWICZ K, DROŻDŻAL S, MACHAJ F, et al. COVID-19: the potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection [J]. J Clin Med, 2020, 9 (6): 1917. DOI: 10.3390/jcm9061917.
[15] YU W C, GUO F, SONG X X. Effects and mechanisms of pirfenidone, prednisone and acetylcysteine on pulmonary fibrosis in rat idiopathic pulmonary fibrosis models [J]. Pharm Biol, 2017, 55 (1): 450-455. DOI: 10.1080/13880209.2016.1247879.
[16] DHOORIA S, CHAUDHARY S, SEHGAL I S, et al. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (the COLDSTER trial) [J]. Eur Respir J, 2022, 59 (2): 2102930. DOI: 10.1183/13993003.02930-2021.
[17] SEIFIRAD S. Pirfenidone: a novel hypothetical treatment for COVID-19 [J]. Med Hypotheses, 2020, 144: 110005. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110005.
[18] WOLLIN L, DISTLER J H W, REDENTE E F, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases [J]. Eur Respir J, 2019, 54 (3): 1900161. DOI: 10.1183/13993003.00161-2019.
[19] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205 (9): e18-e47. DOI: 10.1164/rccm.202202-0399ST.
[20] ZHANG F Q, WEI Y Q, HE L, et al. A trial of pirfenidone in hospitalized adult patients with severe coronavirus disease 2019 [J]. Chin Med J, 2021, 135 (3): 368-370. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001614.
[21] Treatment with Pirfenidone for COVID-19 Related Severe ARDS An Open Label Pilot Trial [EB/OL]. (2023-05-23) [2023-11-29]. https:// clinicaltrials. gov/study/NCT04653831.
[22] Phase- Ⅱ Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effect of Pirfenidone Compared to Placebo in Post-COVID19 Pulmonary Fibrosis [EB/OL]. (2021-12-30) [2023-11-29]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04-607928.
[23] ZHANG H L. A Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone in Patients With Severe and Critical Novel Coronavirus Infection [EB/OL]. (2020-02-25) [2023-11-29]. https://clinicaltrials.gov/ study/NCT04282902.
[24] CHEN M C, KORTH C C, HARNETT M D, et al. A randomized phase 1 evaluation of deupirfenidone, a novel deuterium-containing drug candidate for interstitial lung disease and other inflammatory and fibrotic diseases[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2022, 11(2): 220-234. DOI: 10.1002/cpdd.1040.
[25] A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial and Open Label Extension to Evaluate the Safety and Efficacy of Deupirfenidone (LYT-100) in Post-acute COVID-19 Respiratory Disease [EB/OL]. (2023-03-01) [2023-11-29]. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04652518.
[26] UMEMURA Y, MITSUYAMA Y, MINAMI K, et al. Efficacy and safety of nintedanib for pulmonary fibrosis in severe pneumonia induced by COVID-19: an interventional study [J]. Int J Infect Dis, 2021, 108: 454-460. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.05.055.
[27] LOMANTA J M J, QUINTO M L, URQUIZA S C, et al. Pulmonary function and chest computed tomography (CT) scan findings after antifibrotic treatment for COVID-19-related pulmonary fibrosis [J]. Am J Case Rep, 2022, 23: e934830. DOI: 10.12659/AJCR.934830.
[28] Efficacy and Safety of Nintedanib Ethanesulfonate Soft Capsule in the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Patients With Moderate to Severe COVID-9 (COVID 19): a Single-center, Randomized, Placebo-controlled Study [EB/OL]. (2020-04-08) [2023-11-29]. https://clinicaltrials. gov/ study/ NCT04338802.
[29] Early Nintedanib Deployment in COVID-19 Interstitial Lung



Disease [EB/OL] .(2023-09-14) [2023-11-29] . https://clinicaltrials.gov/study/NCT04619680.

[30] Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis [EB/OL] .(2022-05-03) [2023-11-29] .https://clinicaltrials. gov/study/NCT04541680.

[31] A Study of the Efficacy and Safety of Pirfenidone vs. Nintedanib in the Treatment of Fibrotic Lung Disease After Coronavirus Disease-19 Pneumonia [EB/OL] .(2022-10-03) [2023-11-29] . https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856111

[32] SGALLA G, COMES A, LEREDE M, et al. COVID-related fibrosis: insights into potential drug targets [J] . Expert Opin Investig Drugs, 2021, 30 (12) : 1183-1195. DOI: 10.1080/13543784.2021.2010188.

[33] GEORGE P M, WELLS A U, JENKINS R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy [J] . Lancet Respir Med, 2020, 8 (8) : 807-815. DOI: 10.1016/S2213-2600 (20) 30225-3.

[34] HEROLD T, JURINOVIC V, ARNREICH C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 [J] . J Allergy Clin Immunol, 2020, 146 (1) : 128-136.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.

[35] INVESTIGATORS R C, GORDON A C, MOUNCEY P R, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19 [J] . N Engl J Med, 2021, 384 (16) : 1491-1502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.

[36] SKURIKHIN E, NEBOLSIN V, WIDERA D, et al. Antifibrotic and regenerative effects of treamid in pulmonary fibrosis [J] . Int J Mol Sci, 2020, 21 (21) : 8380. DOI: 10.3390/ijms21218380.

[37] BAZDYREV E, PANOVA M, BRACHS M, et al. Efficacy and safety of Treamid in the rehabilitation of patients after COVID-19 pneumonia: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J] . J Transl Med, 2022, 20 (1) : 506. DOI: 10.1186/s12967-022-03660-9.

[38] 张俊，邵长周 . 间充质干细胞在特发性肺纤维化治疗中的应用 [J] . 中华结核和呼吸杂志，2020，43（7）：595-598. DOI：10.3760/cma.j.cn112147-20191017-00698.

[39] GLASSBERG M K, MINKIEWICZ J, TOONKEL R L, et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis via intravenous delivery (AETHER) : a phase I safety clinical trial [J] . Chest, 2017, 151 (5) : 971-981. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.061.

[40] AVERYANOV A, KOROLEVA I, KONOPLYANNIKOV M, et al. First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline [J] . Stem Cells Transl Med, 2020, 9 (1) : 6-16. DOI: 10.1002/sctm.19-0037.

[41] SHI L, HUANG H, LU X C, et al. Treatment with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for severe COVID-19 patients with lung damage: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J] . SSRN Journal, 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3680611.

[42] ALFREDO HERNANDEZ-RUIZ. Safety and Efficacy of Intravenous Infusion of Wharton's Jelly Derived Mesenchymal Stem Cell Plus Standard Therapy for the Treatment of Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis Due to COVID 19: a Randomized Controlled Trial [EB/OL] .(2021-01-15) [2023-11-29] . https://clinicaltrials.gov/study/NCT04390152.

[43] 黄维，喻鹏铭 . 对老年人群实施肺康复管理的思考 [J] . 中华老年医学杂志，2022，41（6）：631-634. DOI：10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.06.003.

[44] REINA-GUTIÉRREZ S, TORRES-COSTOSO A, MARTÍNEZ-VIZCAÍNO V, et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease, including coronavirus diseases: a systematic review and meta-analysis [J] . Arch Phys Med Rehabil, 2021, 102 (10) : 1989-1997.e3. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.03.035.

[45] GOODWIN V A, ALLAN L, BETHEL A, et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review [J] . Physiotherapy, 2021, 111: 4-22. DOI: 10.1016/j.physio.2021.01.007.

[46] BHARAT A, MACHUCA T N, QUERREY M, et al. Early outcomes after lung transplantation for severe COVID-19: a series of the first consecutive cases from four countries [J] . Lancet Respir Med, 2021, 9 (5) : 487-497. DOI: 10.1016/S2213-2600 (21) 00077-1.

（收稿日期：2024-01-10；修回日期：2024-03-15）
（本文编辑：毛亚敏）